

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS


REC'D 24 APR 2006

## PCT

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 26112 WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/000618	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22.01.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23.01.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K38/18 A61P13/12 A61P17/02		
Anmelder EPOPLUS GMBH & CO. KG et all.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 16 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 13 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags  08.11.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  21.04.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter  Fuchs, U Tel. +49 30 25901-321	



---

**Feld Nr. I Grundlage des Berichts**

---

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
  - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
  - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile**\* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

**Beschreibung, Seiten**

1-82 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-53 eingegangen am 11.01.2006 mit Schreiben vom 10.01.2006

**Zeichnungen, Blätter**

1/19-19/19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

\* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT  
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/000618

---

**Feld Nr. II    Priorität**

---

1. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da folgende angeforderte Unterlagen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist eingereicht wurden:
  - ☐ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 66.7(a)).
  - ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 7(b)).
2. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regel 64.1). Für die Zwecke dieses Berichts gilt daher das obengenannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:  
**siehe Beiblatt**

---

**Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

---

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 15-19, 52 (vollständig), 20-31, 35-38 (teilweise) hinsichtlich der industriellen Anwendbarkeit
- Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 15-19, 52 (vollständig), 20-31, 35-38 (teilweise) hinsichtlich der industriellen Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
- |                          |   |
|--------------------------|---|
| die schriftliche Form    | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde.       |
|                          | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
| die computerlesbare Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde.       |
|                          | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☒ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT  
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/000618

---

**Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

---

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
  - ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
  - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:  
**siehe Beiblatt**
4. Daher ist der Bericht für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☒ alle Teile.
  - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: .

---

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

1. Feststellung
- |                                |                  |  |
|--------------------------------|------------------|--|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche    | 1-5, 7, 10, 33, 44, 45, 50, 52                                 |
|                                | Nein: Ansprüche  | 6, 8, 9, 11-32, 34-43, 46-49, 51, 53                           |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche    | 1-3, 50, 52  |
|                                | Nein: Ansprüche  | 4-49, 51, 53   |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche:   | 1-14, 32-34, 39-51, 53 (vollständig), 20-31, 35-38 (teilweise) |
|                                | Nein: Ansprüche: | -  |
2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):
- siehe Beiblatt**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT  
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/000618

---

**Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen**

---

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)  
und / oder
2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)  
**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt II**

**Priorität**

Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch sowohl für die erste Erfindung, als auch für die zweite Erfindung, als ungültig erwiesen hat. Für die Zwecke des Bescheids gilt daher das Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche **15-19, 52 (vollständig), 20-31, 35-38 (teilweise)** beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1(iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4)(a)(i) PCT).

**Zu Punkt IV**

**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

Die mit der internationalen Recherche beauftragte Behörde hat festgestellt, daß die vorliegende internationale Anmeldung 2 Erfindungen enthält, die nicht durch ein besonderes technisches Merkmale nach Regel 13.2 PCT, bzw. durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee nach Regel 13.1 PCT verbunden sind (siehe Formblatt PCT/ISA/210).

Der Einwand wegen mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung wurde durch die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde aus folgenden Gründen aufrechterhalten:

Der vorliegende Anspruchssatz bezieht sich auf 2 Erfindungen, nämlich auf die Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin zur Behandlung von Krankheiten und auf die Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin zur Herstellung kosmetischer

## Zubereitungen.

Das gemeinsame technische Merkmal der beiden Erfindungen besteht in der Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin.

Die Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin zur Behandlung von Krankheiten war jedoch bereits vor dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung bekannt. So wurde die Verwendung von Aranesp in einer Dosis von ca. 0,27 microg/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von 75 kg) zur Behandlung von chronischem Nierenversagen und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorgeschlagen (BAHLMANN, F.H. ET AL., KIDNEY INTERNATIONAL, Bd. 64, Nr. 5, November 2003, Seiten 1648-1652), ebenso wie die Verwendung von Erythropoietin in einer Dosis von ca. 66,7 IU/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von ca. 75 kg), 30 IU/kg und Woche oder 90 IU/kg und Woche (BAHLMANN, F.H. ET AL., "Blood First Edition Paper", 2. Oktober 2003, DOI 10.1182/blood-2003-04-1284). Weiterhin wurde die Verwendung von Erythropoietin in einer Dosis von 50-75 IU/kg und Woche zur Behandlung von Herzversagen (WO 03/057242 A (CRUCCELL HOLLAND B.V.; STICHTING KLINISCHE FARMACOLOGIE GRONINGEN), 17. Juli 2003), von 5-50 IU/kg und Woche zur Behandlung von Herzversagen, Leberversagen, Hepatitis, Leberzirrhose, Nierenversagen, Schmerzen und Müdigkeit, (WO 02/14356 A (ALTHOFF, C. & THOMPSON, L.H.), 21. Februar 2002), von ca. 5-50 IU/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von 75 kg) zur Behandlung von Wunden (US 6 284 260 B1 (ZAHARIA CZEIZLER, V.L.), 4. September 2001), von 3,5-70 IU/kg und Woche zur Behandlung von neuronalen Zelltransplantaten (WO 03/103608 A (BURNHAM INSTITUTE), 18. Dezember 2003) und von ca. 6,7-66,7 IU/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von 75 kg) zur Behandlung von Hämochromatosen (EP 0 965 349 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH), 22. Dezember 1999) vorgeschlagen. Darüber hinaus wurde die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung kosmetischer Zubereitungen bereits gezeigt (RU 2 144 815 A (SIBE NATURAL COSMETICS RES PRODN CENTRE), 27. Januar 2000).

Demnach kann kein besonderes technisches Merkmal festgestellt werden, welches eine technische Wechselbeziehung zwischen Erfindungen 1 und 2 im Sinne der Regel 13.2 PCT herstellt.

Ausgehend vom Stand der Technik kann die der Anmeldung zugrunde liegende Aufgabe als die Beschreibung weiterer Verwendungen von niedrig dosiertem Erythropoietin betrachtet werden.



Erfindungen 1 und 2 stellen verschiedene Lösungen dieser Aufgabe dar.

In Anbetracht der Tatsache, daß die Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin zur Behandlung von Krankheiten, sowie die Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin zur Herstellung von kosmetischen Zubereitungen, bereits im Stand der Technik bekannt waren, und in Anbetracht der Tatsache, daß kein weiteres technisches Merkmal festgestellt werden kann, welches als besonderes technisches Merkmal betrachtet werden könnte, das eine technische Wechselbeziehung zwischen den Erfindungen im Sinne von Regel 13.2 PCT herstellt, kann eine verbindende, einzige allgemeine erfinderische Idee nicht festgestellt werden. Somit bezieht sich die Anmeldung auf eine Mehrzahl von Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen und die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde ist daher der Auffassung, daß das Erfordernis für die Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1 PCT nicht erfüllt wird.

**Erste Erfindung: Ansprüche 1, 4-10, 15-19, 32-34, 39-43, 45-53 (vollständig), 11-14, 20-31, 35-38, 44 (teilweise)**

Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht und Woche bestimmt für die Behandlung von Krankheiten, zur Herstellung eines transplantierbaren Endothelzell-Präparats, zur Herstellung von Endoprothesen, genannte Verwendung mit einer Mischung von endothelialen Vorläuferzellen mit mindestens einer zelltherapeutisch einsetzbaren Zellpopulation, genannte Verwendung mit einem chemischen, thermischen, mechanischen oder biologischen Agens, genannte Verwendung zur Herstellung eines Kits.

**Zweite Erfindung: Ansprüche 2, 3 (vollständig), 11-14, 20-31, 35-38, 44 (teilweise)**

Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht und Woche bestimmt für die kosmetische Behandlung.

Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (siehe Formblatt PCT/IPEA/405) hat der Anmelder mit der Zahlung der

zusätzlichen Gebühren reagiert. Daher ist dieser Bericht für alle Teile der vorliegenden Anmeldung erstellt worden, nämlich für die **erste Erfindung, entsprechend Ansprüchen 1, 4-10, 15-19, 32-34, 39-43, 45-53 (vollständig), 11-14, 20-31, 35-38, 44 (teilweise)** und für die **zweite Erfindung, entsprechend Ansprüchen 2, 3 (vollständig), 11-14, 20-31, 35-38, 44 (teilweise)**.

### **Zu Punkt V**

### **Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: BAHLMANN, F.H. ET AL.: "Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin", KIDNEY INTERNATIONAL, Bd. 64, Nr. 5, November 2003, Seiten 1648-1652
- D2: WO 03/057242 A (CRUCCELL HOLLAND B.V.; STICHTING KLINISCHE FARMACOLOGIE GRONINGEN), 17. Juli 2003
- D3: WO 02/14356 A (ALTHOFF, C. & THOMPSON, L.H.), 21. Februar 2002
- D4: US-B1-6 284 260 (ZAHARIA CZEIZLER, V.L.), 4. September 2001
- D5: WO 03/103608 A (BURNHAM INSTITUTE), 18. Dezember 2003
- D6: EP-A-0 965 349 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH), 22. Dezember 1999
- D7: BUEMI, M. ET AL.: "Recombinant human erythropoietin (rHuEPO): More than just the correction of uremic anemia", JOURNAL OF NEPHROLOGY, Bd. 15, Nr. 2, 2002, Seiten 97-103
- D8: RITZ, E. & EISENHARDT, A.: "Early epoetin treatment in patients with renal insufficiency", NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, Bd. 15, 2000, Seiten 40-44
- D9: WO 03/037273 A (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION), 8. Mai 2003

- D10: WO 98/19712 A (ST. ELIZABETH'S MEDICAL CENTER OF BOSTON, INC.), 14. Mai 1998
- D11: WO 89/07944 A (AMERICAN NAT. RED CROSS; U.S. AMERICA; SECRETARY U.S. DEPT. COMMERCE), 8. September 1989
- D12: WO 98/10650 A (EAST CAROLINA UNIVERSITY), 19. März 1998
- D13: BAHLMANN, F.H. ET AL.: "Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells", Blood First Edition Paper, 2. Oktober 2003, DOI 10.1182/blood-2003-04-1284
- D14: WO 2004/012759 A (BAHLMANN, F.H. & HALLER, H.), 12. Februar 2004
- D15: WO 2005/037304 A (CRUCCELL HOLLAND B.V.), 28. April 2005
- D16: DATABASE WPI, Week 200051, Derwent Publications Ltd., London, GB, AN 2000-557148 & RU 2 144 815 A (SIBE NATURAL COSMETICS RES PRODN CENTRE), 27. Januar 2000
- D17: US 2003/068297 A1 (JAIN, D.), 10. April 2003
- D18: US 2002/048558 A1 (NIEMIEC, S.M. ET AL.), 25. April 2002

## 1. Erste Erfindung

### 1.1 Klarheit der Ansprüche, Stützung durch die Beschreibung (Artikel 5, 6 PCT)

**1.1.1** Im Beispiel 1 der vorliegenden Anmeldung wurden Patienten mit renaler Anämie mit 5.000 IU **rekombinantem humanem Erythropoietin** pro Woche (**ca. 66,7 IU/kg und Woche** bei einem Patientengewicht von 75 kg) behandelt. Es wurde eine Erhöhung der Anzahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen erzielt, sowie eine Erhöhung der Anzahl der Zellen, die einen endothelialen Phänotyp entwickeln. Im Beispiel 6 bewirkte die Gabe von **rekombinantem humanem Erythropoietin** einer Dosis von **30 IU/kg und Woche** bei gesunden Probanden eine Stimulation der Differenzierungsfähigkeit der endothelialen Vorläuferzellen, während im Beispiel 5 gezeigt wird, daß die Differenzierungsfähigkeit der endothelialen Vorläuferzellen bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu

gesunden Probanden vermindert war.

Im Beispiel 2 wurde Mäusen mit einer standardisierten Hautwunde **Aranesp (0,1 microg/kg und Woche)** bzw. **Erythropoietin (20 IU/kg und Woche oder 200 IU/kg und Woche)** verabreicht. Dabei bewirkten die Gaben von 0,1 microg Aranesp/kg und Woche bzw. 20 IU EPO/kg und Woche eine beschleunigte Wundheilung, während die Gabe von 200 IU EPO/kg und Woche die Wundheilung nicht beschleunigte.

Im Beispiel 3 wurde die Verminderung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz bei Ratten durch die Gabe von **0,1 microg Aranesp/kg und Woche** gezeigt. Im Beispiel 4 wurde die Verminderung der Progression der akuten Niereninsuffizienz bei Ratten durch die **einmalige Gabe von 0,1 microg Aranesp/kg** vor der induzierten akuten Niereninsuffizienz gezeigt.

Mit dem Schreiben vom 10 Januar 2006 wurden weitere experimentelle Daten eingereicht.

In einem Beispiel wurden Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion mit **Erythropoietin** in einer Dosis von **83 IU/kg und Woche** bzw. **30 IU/kg und Woche** behandelt. Es wurde in beiden Fällen eine Erhöhung der Anzahl endothelialer Vorläuferzellen erzielt.

In einem anderen Beispiel wurde diabetischen Leptinrezeptor-defizienten BKS.Cg-m  $+/+Lepr^{db}$  Mäusen (db/db) (Modell für den humanen nicht insulinpflichtigen Diabetes Typ II) **Aranesp** in einer Dosis von **0,1 microg/kg und Woche** bzw. **0,5 microg/kg und Woche** verabreicht. Dabei bewirkten die Gabe von 0,1 microg Aranesp/kg und Woche eine verringerte Gewichtszunahme, während die Gabe von 0,5 microg/kg und Woche die Gewichtszunahme nicht verringerte.

**1.1.2** Der Gegenstand der **Ansprüche 1, 11-14, 20-31, 35-39, 42-44** ist unklar. Es wird versucht, die therapeutische Anwendung funktionell durch einen Wirkmechanismus zu definieren ("Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen"), der keine praktische Anwendung in Form einer definierten, tatsächlichen Behandlung eines pathologischen Leidens (einer Krankheit) erlaubt.

**1.1.3** Die Beispiele lassen einen Einfluß von niedrig dosiertem Erythropoietin auf die Anzahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen und deren Differenzierungsfähigkeit bei

Patienten mit renaler Anämie und auf die Anzahl endothelialer Vorläuferzellen bei Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion erkennen. Weiterhin wird eine Beschleunigung der Wundheilung, eine Verminderung der Progression der akuten und chronischen Niereninsuffizienz und eine Verminderung der Insulinresistenz durch die Gabe von niedrig dosiertem Erythropoietin gezeigt. Alle weiteren beanspruchten therapeutischen Anwendungen werden nicht offenbart und scheinen lediglich spekulativ zu sein.

**1.1.4** In den Beispielen werden rekombinantes humanes Erythropoietin und Aranesp in niedriger Dosierung eingesetzt. Es werden keine weiteren Derivate, Analoga, Modifikationen oder Muteine verwendet.

**1.1.5** In den **Ansprüchen 1, 4-8, 11-14, 22-31, 44** wird die Verwendung von niedrig dosiertem Erythropoietin, sowie einer Mischung von endothelialen Vorläuferzellen mit mindestens einer zelltherapeutisch einsetzbaren Zellpopulation bzw. einem chemischen, thermischen, mechanischen oder biologischen Agens beansprucht, wobei die beiden Komponenten mit einer und/oder Verknüpfung in Bezug gebracht werden. Allerdings liefert die Beschreibung keine Stützung für die therapeutische Anwendung einer Mischung von endothelialen Vorläuferzellen mit mindestens einer zelltherapeutisch einsetzbaren Zellpopulation bzw. einem chemischen, thermischen, mechanischen oder biologischen Agens ohne kombinierte Gabe von niedrig dosiertem Erythropoietin.

**1.1.6** Als Konsequenz wird der Gegenstand der **Ansprüche 1, 4-49, 51, 53** als nicht ausreichend durch die Beschreibung gestützt und als nicht über den gesamten erstrebten Schutzbereich klar und umfassend offenbart betrachtet.

## **1.2 Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2), 33(3) PCT)**

**1.2.1** In **D1** wurde eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Aranesp in einer Dosis von ca. 0,27 microg/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von 75 kg) und in **D13** eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Erythropoietin in einer Dosis von ca. 66,7 IU/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von ca. 75 kg), 30 IU/kg und Woche oder 90 IU/kg und Woche zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz und

von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verabreicht. In beiden Dokumenten wird die Herstellung eines Endothelzell-Präparats unter Verwendung von Erythropoietin beschrieben. Weiterhin wurden pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Erythropoietin in **D2** in einer Dosis von 50-75 IU/kg und Woche, zusammen mit ACE-Hemmern und/oder Statinen zur Behandlung von Herzversagen, in **D3** in einer Dosis von 5-50 IU/kg und Woche zur Behandlung von Herzversagen, Leberversagen, Hepatitis, Leberzirrhose, Nierenversagen, Schmerzen und Müdigkeit, in **D4** in einer Dosis von ca. 5-50 IU/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von 75 kg) zur Behandlung von Wunden, in **D5** in einer Dosis von 3,5-70 IU/kg und Woche zur Vorbehandlung von neuronalen Zelltransplantaten und in **D6** in einer Dosis von ca. 6,7-66,7 IU/kg und Woche (bei einem Patientengewicht von 75 kg) zur Behandlung von Hämochromatosen vorgeschlagen. **D14** beschreibt die Verwendung von Erythropoietin in einem Dosisbereich von 1-90 IU/kg und Woche, optional in Kombination mit einem weiteren Agens, zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer verminderten Anzahl oder Differenzierungsfähigkeit von endothelialen Vorläuferzellen einhergehen, nämlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, chronische oder akute Niereninsuffizienz und Wunden.

Daher ist der Gegenstand der **Ansprüche 6, 8, 9, 11-32, 34-43, 46-49, 51, 53** nicht neu.

**1.2.2** Für den Gegenstand der Ansprüche 4, 5, 7, 10, 33, 44, 45 werden in der vorliegenden Anmeldung keine stützenden experimentellen Daten offenbart. In Anbetracht des Inhalts der Dokumente **D7** (Erythropoietin wird in einem circadianen Rhythmus produziert mit einer Akrophase am frühen Abend, Erythropoietin stimuliert endotheliale Vorläuferzellen und spielt somit eine Rolle bei der Reparatur von Gefäßschäden, Erythropoietin spielt eine Rolle bei der Wundheilung), **D8** (Erythropoietin wird zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz in einer frühen Phase angewandt), **D9** (Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung der akuten Niereninsuffizienz und von Nierentransplantaten vorgeschlagen), **D10** (Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und von Transplantaten, speziell Gefäßtransplantaten, die endotheliale Vorläuferzellen enthalten vorgeschlagen), **D11** (Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung implantierbarer Gewebe oder Organe, welche Endothelzellen enthalten, vorgeschlagen) und **D12** (niedrig dosiertes Erythropoietin wird zur Heilung von Endothelzell-Schäden angewandt) erscheint der Gegenstand der **Ansprüche 4, 5, 7, 10, 33, 44, 45** als naheliegende Spekulation und kann daher nicht als

auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend betrachtet werden.

### **1.3 Industrielle Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche **15-19, 52 (vollständig), 20-31, 35-38 (teilweise)** gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

### **Zu Punkt VI**

#### **Bestimmte angeführte Unterlagen:**

#### **D15**

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO2005/037304	28.04.2005	14.10.2004	17.10.2003

Das E Dokument D15 beschreibt die Verwendung von Erythropoietin in einem Dosisbereich von 50-57 IU/kg und Woche zur Behandlung von Krankheiten.

## **2. Zweite Erfindung**

## **2.1 Klarheit der Ansprüche, Stützung durch die Beschreibung (Artikel 5, 6 PCT)**

Die Beispiele lassen einen Einfluß von niedrig dosiertem Erythropoietin auf die Anzahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen und deren Differenzierungsfähigkeit bei Patienten mit renaler Anämie und auf die Anzahl endothelialer Vorläuferzellen bei Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion erkennen. Weiterhin wird eine Beschleunigung der Wundheilung, eine Verminderung der Progression der akuten und chronischen Niereninsuffizienz und eine Verminderung der Insulinresistenz durch die Gabe von niedrig dosiertem Erythropoietin gezeigt. Die beanspruchten kosmetischen Anwendungen werden nicht offenbart und scheinen lediglich spekulativ zu sein.

Als Konsequenz wird der Gegenstand der **Ansprüche 2, 3, 11-14, 20-31, 35-38, 44** als nicht ausreichend durch die Beschreibung gestützt und als nicht über den gesamten erstrebten Schutzbereich klar und umfassend offenbart betrachtet.

## **2.2 Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2), 33(3) PCT)**

**D16** offenbart die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung zur Behandlung der Haut.

**D17** offenbart die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung zur Behandlung der Haut und zur Beschleunigung des Haarwuchses.

**D18** offenbart die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung zur Beschleunigung des Haarwuchses.

Die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung in dem beanspruchten Dosisbereich von 0,001-90 IU/kg und Woche, vorzugsweise 0,05-50 IU/kg und Woche, wird jedoch weder offenbart, noch vorgeschlagen.

Daher ist der Gegenstand der **Ansprüche 2, 3, 11-14, 20-31, 35-38, 44** als neu und auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend zu betrachten.



PCT/EP2005/000618  
EPOPLUS GmbH & Co.KG26112 SC-vb  
10. Januar 2006**5    Patentansprüche**

1.     Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise von 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht und Woche, zur Prophylaxe oder
- 10    Behandlung von Krankheiten, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist für die Prophylaxe oder Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten mit a) mindestens einer Dysfunktion endothelialer Vorläuferzellen, b) mindestens einem
- 15    kardiovaskulären Risikofaktor wie Hypertonie, Hypercholestrinemie, erhöhte Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) –Werte, erhöhte Insulinresistenz oder Hyperhomocytenämie und c) mindestens einem
- 20    Endorganschaden, nämlich linksventrikuläre Hypertrophie, Mikroalbuminurie, kognitive Dysfunction, Zunahme der Intima-Media-Dicke in der A. carotis, oder einer glomeruläre Filtrationsrate von 30 bis 80 ml/min.

2.     Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche, wobei das Erythropoietin in dieser
- 25    Dosis geeignet und bestimmt ist für die kosmetische Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere zur Behandlung von Faltenbildung, zur Stärkung des Bindegewebes, zum Schutz und zur Straffung der Haut, zum Schutz vor schädigenden

Umwelteinwirkungen, zur Behandlung von Altersflecken, zur Beschleunigung der Reepithelialisierung, zur Beschleunigung des Haarwuchses und/oder als Make-up Unterlage.

3. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche zur Herstellung einer kosmetischen Präparation, insbesondere zur topischen Applikation, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist für die kosmetische Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere zur Behandlung von Faltenbildung, zur Stärkung des Bindegewebes, zum Schutz und zur Straffung der Haut, zum Schutz vor schädigenden Umwelteinwirkungen, zur Behandlung von Altersflecken, zur Beschleunigung der Reepithelialisierung, zur Beschleunigung des Haarwuchses, und/oder als Make-up Unterlage.

4. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche und/oder einer Mischung von endotelialen Vorläuferzellen mit mindestens einer zelltherapeutisch einsetzbaren Zellpopulation, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist für die Regeneration von Gewebe und Gefäßen in einem menschlichen oder tierischen Körper, und wobei die Mischung vor der Applikation in vitro mit Erythropoietin in Kontakt gebracht worden ist.

5. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine

Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche und/oder einer Mischung von endotelialen Vorläuferzellen mit mindestens einer zelltherapeutisch einsetzbaren Zellpopulation, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis  
5 geeignet und bestimmt ist für die Regeneration von Gewebe und Gefäßen in einem menschlichen oder tierischen Körper, und wobei die Mischung vor, nach oder gleichzeitig mit der Applikation der Mischung verabreicht wird.

6. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kits  
10 enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche und/oder mindestens einem chemischen, thermischen, mechanischen oder biologischen Agens, insbesondere einem pharmakologischen Wirkstoff, für  
15 die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder einen Kit, enthaltend Erythropoietin in dieser Dosierung und das mindestens eine chemische, thermische, mechanische oder biologische Agens, für die Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist  
20 für die sequenzielle, zeitlich aufeinanderfolgende oder gleichzeitige Applikation des Erythropoietin mit dem mindestens einen chemischen, thermischen, mechanischen oder biologischen Agens.

7. Verwendung von Erythropoietin nach Anspruch 6, wobei es sich bei den mechanischen Agenzien um Endoprothesen, bevorzugt  
25 um Implantationskörper für den Zahn, Knochen oder Band/Sehnenersatz handelt.

8. Verwendung von Erythropoietin nach Anspruch 6, wobei es sich bei den biologischen Agenzien um solide Organe, wie Leber, Niere, Herz, Pankreas, Haut oder Haarimplantate handelt.

9. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist für die Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, wobei die Krankheit Lebererkrankungen wie Hepatitis, Leberzirrhose, akutes oder chronisches Leberversagen, Knochen- und Knorpelerkrankungen oder -verletzungen, Schleimhauterkrankungen oder -verletzungen, insbesondere im gastrointestinalen Trakt, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Nierenfunktionseinschränkungen mit glomerulären Filtrationsraten von 30 bis 80 ml/min, Mikroalbuminurie, Proteinurie oder Wunden und Folgeerkrankungen davon ist.

10. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche zur Herstellung eines Kits, enthaltend Erythropoietin, endotheliale Vorläuferzellen und mindestens eine zelltherapeutisch einsetzbare Zellpopulation, wobei das Erythropoietin vorzugsweise in niedriger Dosierung vorliegt.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur Stimulation der physiologischen Mobilisierung endothelialer Vorläuferzellen, der Proliferation endothelialer Vorläuferzellen, der Differenzierung endothelialer Vor-

läuferzellen zu Endothelzellen und/oder der Migration endothelialer Vorläuferzellen in Richtung eines angiogenen oder vaskulogenen Stimulus dient.

12. Verwendung nach Anspruch 1 bis 11, wobei die Fähigkeit sich  
5 differenzierender endothelialer Vorläuferzellen zur Adhäsion gesteigert wird.

13. Verwendung nach Anspruch 1 bis 12, wobei die Stimulation endothelialer Vorläuferzellen zur Bildung von Endothelgewebe führt.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Sti-  
10 mulation der endothelialen Vorläuferzellen zur Ausbildung neuer Blutgefäße führt.

15. Verwendung von Erythropoietin in einer geringen Dosierung von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche zur Therapie von Krankheitszuständen oder Krankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers, die im Zusammenhang mit einer Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen stehen und wobei es sich bei den Krankheitszuständen oder Krankheiten, die mit einer Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen im Zusammenhang stehen, um Lebererkrankungen wie Hepatitis, Leberzirrhose, akutes oder chronisches Leberversagen, Knochen- und Knorpelerkrankungen oder -verletzungen, Schleimhauterkrankungen oder -verletzungen, insbesondere im gastrointestinalen Trakt, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Nierenfunktionseinschränkungen mit glomerulären Filtrationsraten von 30 bis 80 ml/min, Mikroalbuminurie, Proteinurie, erhöhte ADMA- Werte, oder  
25 Wunden und/oder Folgeerkrankungen davon handelt.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die Dysfunktion der endothelialen Vorläuferzellen in ihrer gestörten Fähigkeit zur Proliferation, ihrer gestörten Fähigkeit zur Differenzierung zu Endothelzellen, ihrer gestörten Fähigkeit zur Adhäsion und/oder ihrer gestörten Fähigkeit zur Migration in Richtung eines vaskulogenen oder angiogenen Stimulus besteht.
17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen die Bildung von Endothelgewebe und/oder Blutgefäßen beeinträchtigt oder verhindert.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei die Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen pathogen bedingt ist.
19. Verwendung von Erythropoietin in einer geringen Dosis, insbesondere von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche zur Therapie von Lebererkrankungen wie Hepatitis, Leberzirrhose, akutes oder chronisches Leberversagen, Knochen- und Knorpelerkrankungen oder -verletzungen, Schleimhauterkrankungen oder -verletzungen, insbesondere im gastrointestinalen Trakt, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Nierenfunktionseinschränkungen mit glomerulären Filtrationsraten von 30 bis 80 ml/min, Mikroalbuminurie, Proteinurie, erhöhte ADMA-Werte oder Wunden und/oder Folgeerkrankungen davon.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei Erythropoietin pro Patient in einer Dosis von 1 bis 90 Einheiten/kg Körpergewicht/Woche verabreicht wird.
21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei Erythropoietin pro Patient in einer Dosis von 1 bis 45 Einheiten/Woche verabreicht wird.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung sowohl zur parenteralen, insbesondere intravenösen, intramuskulären, intrakutanen oder subkutanen als auch topischen Verabreichung geeignet ist.
- 5 23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Injektion oder Infusion vorliegt.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur pulmonalen Verabreichung geeignet ist.
- 10 25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als wässrige Lösung, nicht-wässrige Lösung oder Pulver vorliegt.
26. Verwendung nach Anspruch 24 oder 25, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Aerosol-Präparates vor-  
15 liegt.
27. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung geeignet ist.
28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei die pharmazeutische  
20 Zusammensetzung als Lösung, Suspension, Emulsion oder Tablette vorliegt.
29. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens einen weiteren Wirkstoff zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen enthält.

30. Verwendung nach Anspruch 29, wobei es sich bei dem weiteren Wirkstoff um VEGF, PIGF, GM-CSF, einen ACE-Hemmer, einen AT-1 Blocker, einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und/oder einen NO-Donator handelt.
- 5 31. Verwendung nach Anspruch 30, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin wie Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin, der ACE-Hemmer ein Wirkstoff wie Enalapril, Ramipril oder Trandolapril und/oder der AT-1 Blocker ein Wirkstoff wie Irbesartan, Lorsartan oder Olmesaratan ist.
- 10 32. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung eines transplantierbaren Endothelzell-Präparates.
33. Verwendung nach Anspruch 32, wobei Endothelzellen in vitro durch Kultivierung endothelialer Vorläuferzellen in Gegenwart von Erythropoietin in einer geringen Dosis, nämlich von 0,001 bis 90  
15 IU/kg/Woche, hergestellt werden.
34. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, wobei die Kultivierung der endothelialen Vorläuferzellen in Gegenwart mindestens eines weiteren Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PIGF, GM-CSF, einem ACE-Hemmer wie Enalapril, Ramipril  
20 oder Trandolapril, einem AT-1 Blocker wie Irbesartan, Lorsartan oder Olmesaratan, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, insbesondere Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin, und einem NO-Donator, insbesondere L-Arginin, erfolgt.
35. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, wobei E-  
25 rythropoietin menschliches oder tierisches Erythropoietin ist.



36. Verwendung nach Anspruch 35, wobei Erythropoietin ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein von Erythropoietin ist.

37. Verwendung nach Anspruch 35 oder 36, wobei Erythropoietin  
5 aus menschlichem Urin, dem Urin oder Plasma von an aplastischer Anämie leidenden Patienten, Gewebekulturen von menschlichen Nierenkrebszellen, die Fähigkeit zur Bildung von menschlichem Erythropoietin aufweisenden menschlichen Lymphoblastenzellen oder einer durch Zellfusion einer menschlichen oder tierischen Zelllinie erhaltenen Hybridomkultur isoliert ist.  
10

38. Verwendung nach Anspruch 35 oder 36, wobei Erythropoietin ein mittels DNA-Rekombinationstechniken hergestelltes Erythropoietin ist.

39. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen, zur Stimulation der Bildung von Endothelgewebe, zur Stimulation von Vaskulogenese und/oder zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitszuständen, die im Zusammenhang mit einer Dysfunktion endothelialer Vorläuferzellen stehen, umfassend Erythropoietin und/oder ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff sowie mindestens einen weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
15 VEGF, PlGF, GM-CSF, einem ACE-Hemmer wie Enalapril, Ramipril oder Trandolapril, einem AT-1 Blocker wie Irbesartan, Losartan oder Olmesartan, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und einem NO-Donator, vorzugsweise in einer geringen Dosis, insbesondere von 1  
20 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche.  
25

40. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von Lebererkrankungen wie Hepatitis, Leberzirrhose, akutes oder chronisches Leberversagen, Knochen- und Knorpelerkrankungen oder -verletzungen, Band und Sehnenerkrankungen oder -verletzungen, Schleimhauterkrankungen oder -verletzungen, insbesondere im gastro-intestinalen Trakt, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Nierenfunktionseinschränkungen mit glomerulären Filtrationsraten von 30 bis 80 ml/min, Mikroalbuminurie, Proteinurie, erhöhte ADMA- Werte oder Wunden und Folgeerkrankungen davon, umfassend E-rythropoietin und/oder ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff, vorzugsweise in einer geringen Dosis, insbesondere von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche.
41. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 40, zusätzlich umfassend mindestens einen weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PlGF, GM-CSF, einem ACE-Hemmer wie Enalapril, Ramipril oder Trandolapril, einem AT-1 Blocker wie Irbesartan, Losartan oder Olmesartan, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und einem NO-Donator.
42. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 39 oder 41, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin wie Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin, der ACE-Hemmer ein Wirkstoff wie Enalapril, Ramipril oder Trandolapril und/oder der AT-1 Blocker ein Wirkstoff wie Irbesartan, Losartan oder Olmesartan ist.
43. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 39 oder 41, wobei der NO-Donator L-Arginin ist.

44. Verwendung von Erythropoietin nach Anspruch 1 bis 43, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, für die Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, wobei das Erythropoietin oder/und die pharmazeutische Zusammensetzung geeignet und bestimmt ist für die morgendliche Applikation an einen menschlichen oder tierischen Körper in einem Zeitraum von 6:00 bis 10:00.
45. Kit, enthaltend Erythropoietin, endotheliale Vorläuferzellen und mindestens eine zelltherapeutisch einsetzbare Zellpopulation, wobei das Erythropoietin vorzugsweise in niedriger Dosierung vorliegt.
46. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kits enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht und Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers, wobei das Erythropoietin in der genannten niedrigen Dosis geeignet und bestimmt ist, die Integration eines mechanischen oder biologischen Agens, insbesondere einer Endoprothese, insbesondere eines Implantats, zum Beispiel eines Zahnimplantats, Zahnersatz, eines Knochenimplantats, eines Knochenersatzes, insbesondere einer Gelenkprothese, eines Band/Sehnenersatzes, wie z.B. der Kreuzbänder oder eines soliden Organs in das Implantat oder die Endoprothese umgebende Körperstrukturen zu verbessern, insbesondere zu fördern und/oder zu beschleunigen.
47. Verwendung nach Anspruch 46, wobei das pharmazeutische Präparat oder der Kit zusätzlich ein Zelltherapeutikum enthält, insbesondere endotheliale Vorläuferzellen und/oder sonstige zelltherapeu-

tisch einsetzbare Zellpopulation für die Regeneration von Geweben und Gefäßen.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 oder 47, wobei die Endoprothese aus Stahl, Keramik, Kunststoff oder einem sonstigen Matrix-Material aufgebaut ist.

49. Kit enthaltend Erythropoietin in einer Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche, vorzugsweise 1 bis 45 IU/kg Körpergewicht/Woche, eine Endoprothese und gegebenenfalls ein Zelltherapeutikum, vorzugsweise endotheliale Vorläuferzellen oder sonstige zelltherapeutisch einsetzbare Zellpopulation.

50. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist für die Prophylaxe oder Behandlung von Insulinresistenz.

51. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten nach einem der Ansprüche 15 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche, wobei das Erythropoietin in dieser Dosis geeignet und bestimmt ist für die Prophylaxe oder Behandlung von Insulinresistenz.

52. Verwendung von Erythropoietin in einer geringen Dosis von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche zur Therapie von Insulinresistenz.

53. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von Insulinresistenz, umfassend Erythropoietin und/oder

ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff, vorzugsweise in einer geringen Dosis, insbesondere von 1 bis 90 IU/kg Körpergewicht/Woche.